

709
Docteur Roger JOCCOTTON

De la Faculté de Médecine de Paris

**Contributions à l'Etude
de l'Administration
des Hormones Pancréatiques
par la Voie Entérale**



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ECOLE DE MÉDECINE

1932

**Contributions à l'Etude
de l'Administration
des Hormones Pancréatiques
par Voie Entérale**

Docteur Roger JOCCOTTON

De la Faculté de Médecine de Paris

**Contributions à l'Etude
de l'Administration
des Hormones Pancréatiques
par la Voie Entérale**



PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE, MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1932

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MON ONCLE

A MON FRÈRE

À MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET
PROFESSEUR DE PHYSIOLOGIE A LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE PARIS
MÉDECIN DES HOPITAUX

Avec notre gratitude pour le grand
honneur qu'il nous a fait d'accepter la
présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR D. SANTENOISE
PROFESSEUR D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE
ET DE CLIMATOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE NANCY

Qui nous a inspiré ce travail et guidé
dans nos recherches.

En témoignage de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GARRELON
CHEF DES TRAVAUX PRATIQUES DE PHYSIOLOGIE
...A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS...

Qui fut pour nous le plus bienveillant
des maîtres, nous ne savons comment
exprimer notre reconnaissance d'avoir su
nous gagner aux recherches expérimentales
et d'avoir augmenté ainsi notre
bagage de connaissances physiologiques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
bien vive gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR LAUNAY

MONSIEUR LE DOCTEUR MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR SICARD (in memoriam)

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINTON

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE DOCTEUR MAGITOT

MONSIEUR LE DOCTEUR HARET

En témoignage de notre profonde
reconnaissance.

INTRODUCTION

Depuis la découverte de l'insuline par les physiologistes de Toronto, de nombreux travaux ont été effectués pour tenter de réaliser l'administration efficace de l'insuline autrement que par injection sous-cutanée.

L'intérêt pratique de la question a suscité de très nombreuses recherches dans le détail desquelles nous ne saurions entrer ici.

Ces recherches ont dans l'ensemble généralement montré que l'administration d'insuline par un procédé autre que la voie parentérale est inefficace.

Cependant, certains auteurs ont obtenu des résultats positifs avec des extraits pancréatiques administrés *per os*, soit sous forme de pilules cutinisées, soit en solution alcoolique, soit en présence de bile, etc...

Ces contradictions ne pouvaient s'expliquer que par l'intervention de facteurs mal connus, dont la méconnaissance interdisait la reproduction efficace des expériences positives.

Or, la mise en évidence au cours de ces dernières années, par Santenaise et ses collaborateurs d'une hormone pancréatique glyco-régulatrice différente de l'insuline, a permis de poser le problème sous un jour nouveau.

Santenaise a, en effet, constaté que certains extraits

pancréatiques délivrés sous le nom d'insuline contenaient des quantités quelquefois notables de vagotonine par suite d'une insuffisance de purification.

Il y a donc lieu de penser que les expérimentateurs ont eu à leur disposition soit des insulines non vagotonisantes, bien purifiées et exemptes de vagotonine, soit des extraits pancréatiques contenant à la fois de la vagotonine et de l'insuline.

Aussi, Santenaise et ses collaborateurs se sont-ils demandé si les discordances signalées par les auteurs concernant l'insuline, n'étaient pas dues à ce que certains expérimentateurs travaillaient avec de l'insuline proprement dite alors que d'autres travaillaient avec un mélange d'insuline et de vagotonine.

Et précisément, en ce qui concerne l'efficacité des extraits pancréatiques administrés par la voie entérale, ces auteurs ont pensé que peut-être si l'insuline proprement dite est inefficace par ce mode d'administration il n'en était pas de même pour la vagotonine.

D'ailleurs, un argument important pourrait être invoqué en faveur de cette hypothèse. Cammidge et Horvard, Collazo et Rubino avaient obtenu un enrichissement net du foie en glycogène par l'administration *per os* d'extrait pancréatique insulinien. Camidge et Horvard avaient d'ailleurs à ce sujet posé dès 1924 le problème de la dualité physiologique de l'insuline.

Or, Santenaise, Verdier et Vidacovitch ont montré par la méthode histo-physiologique que, si conformément à l'opinion d'un grand nombre d'auteurs, l'insuline ne fait pas fixer le glycogène par le foie, il en va tout autre-

ment pour la vagotonine. Après administration de vagotonine bien désinsulinée, on obtient un enrichissement extrêmement net du foie en glycogène.

Aussi, était-il rationnel de supposer que dans les expériences d'administration d'extraits pancréatiques *per os*, l'enrichissement du foie en glycogène était dû non à l'insuline, mais à la vagotonine que contenaient probablement ces extraits pancréatiques.

Ces considérations conduisirent Santenaise et Vidacovitch à penser que la vagotonine peut être administrée efficacement par la voie entérale.

Ayant constaté que l'insuline proprement dite n'accroît pas le réflexe oculo-cardiaque tandis que lorsqu'on s'entoure de certaines précautions, la vagotonine exerce une action intense sur le réflexe oculo-cardiaque, ces auteurs ont pu instituer une série d'expériences, en prenant comme test de pénétration de la vagotonine dans l'organisme l'inscription du réflexe oculo-cardiaque.

Des résultats particulièrement nets ayant été obtenus chez quelques animaux, nous avons pensé après avoir de notre côté enregistré des faits du même ordre, à grouper les premiers résultats obtenus, tant à Nancy qu'à Paris.

L'efficacité de la vagotonine par la voie entérale, mérite d'être signalée et soulignée car, d'une part, elle apporte une preuve indéniable de l'individualité de la vagotonine par rapport à l'insuline, et d'autre part, elle permet d'expliquer bien des contradictions concernant l'insuline.

CHAPITRE PREMIER

Les premiers auteurs qui ont préparé et expérimenté l'insuline ont signalé l'inefficacité complète tant chez l'animal que chez l'homme de son administration par la voie buccale (Banting et Best, Woodyatt, Joslin, Grey et Root, Fisher, Paulesco).

On a attribué cette inefficacité à la pepsine et à la trypsine, soit à leur action destructive protéolytique, (Dudley, Shonle et Valdo, Elzaz, Stasiak, Kolta et Pogany), soit à leur pouvoir d'absorption et d'inactivation (Epstein, Rosenthal, Mœchling et de Beck).

C'est alors que fut entreprise une série de recherches, en cherchant à protéger l'insuline de l'action des sucs digestifs.

Murlin enroba l'insuline dans la kératine.

Salen tenta de véhiculer le médicament à l'aide de l'huile d'olive, Lasch et Brugel étudièrent l'insuline associée à la saponine ; Winter, Harriston et Cantal firent ingérer à des lapins à jeûn, des solutions alcooliques d'insuline. Ces divers auteurs obtinrent des résultats positifs.

De même en portant rapidement de l'insuline au contact de la muqueuse intestinale, soit par tubage duodéal (Burgess, Campbell, Osman, Payne et Poulton, Sutter,

Gibbs et Murlin), soit par une injection directe dans l'intestin à travers la paroi abdominale (Hachen et Mills chez le lapin), soit par fistule de Thiry-Vella (Fisher chez le lapin dépancréaté; de Jongh et Planelles chez le lapin), on peut avoir une influence sur la glycémie.

Murlin avec Clough, Gibbs, Stokes, Allen, Piper, Kimball, Gœbler, en employant un extrait pancréatique obtenu par perfusion obtinrent chez l'homme des résultats positifs avec l'extrait aqueux ingéré en nature, en cachets ou en capsules.

Maxwell, Blathenwick et Sansun rapportent également avoir isolé de l'extrait pancréatique un produit distinct de l'insuline qui pouvait être ingéré sans perdre son action sur la glycémie.

De même, Harendra, H.-N. Mukherger obtinrent des résultats positifs avec un précipité phospho-tungstique.

Par contre, la majorité des auteurs n'obtint avec l'insuline administrée *per os* que des résultats négatifs.

En France, Léon Blum ne put reproduire les observations de Winter.

Lévy et Cordier n'obtinrent que des résultats inconsistants.

Harrison chez une diabétique, Maxwell, Blatherwick, et Sansun, Hachen et Mills, Tatcher, de Jongh, Laqueur et Nehring, Burgess, n'ont pas obtenu ou n'ont obtenu qu'exceptionnellement l'hypoglycémie par la méthode de Winter même avec des doses importantes d'insuline.

De même, Marcel Labbé, Nepveux et Forsans, aboutissent à des conclusions négatives.

Rathery dans son précis du traitement du diabète

par l'insuline affirme l'inefficacité de l'administration de l'insuline *per os*.

Les résultats obtenus par Fornet, et par Stéphan, n'ont pu être reproduits régulièrement.

Ainsi, le rapide examen des principaux travaux effectués sur la question oblige à conclure que certains auteurs ont obtenus des résultats positifs alors que la majorité n'obtenait que des résultats négatifs.

Il semble d'ailleurs, que les résultats positifs n'aient été obtenus qu'avec des insulines à purification peu poussée, tandis que les insuline très purifiées ne donnaient que des résultats négatifs.

CHAPITRE II

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ADMINISTRATION DE LA VAGOTONINE PAR VOIE ENTERALE

En employant comme moyen d'étude, le réflexe oculocardiaque pour suivre l'action de la vagotonine, sur le système végétatif, Santenoise et ses collaborateurs ont signalé que l'administration de vagotonine par la voie entérale semblait efficace.

Ils se sont servi à cet effet d'une vagotonine très-purifiée qu'ils ont portée au niveau du duodénum ou au niveau du rectum.

Reprenant ces recherches avec L. Garrelon au Laboratoire des travaux pratiques de physiologie, nous avons observé des résultats du même ordre que nous rapportons dans le présent travail.

TECHNIQUE.

Un certain nombre de précautions sont indispensables à prendre si l'on veut obtenir des résultats corrects. Ces précautions sont indispensables d'ailleurs chaque

fois que l'on pratique des recherches sur le système nerveux de la vie végétative, et en particulier sur les reflexes neuro-végétatifs.

Les centres nerveux végétatifs, les nerfs de la vie végétative et leurs synapses, les tissus et les organes qu'ils innervent sont particulièrement sensibles à toute sorte de causes perturbatrices qu'il faut éviter avec soin au cours de l'expérimentation.

Il faut tout d'abord n'opérer que sur des animaux en bon état de nutrition, bien reposés et en bonne santé.

L'animal devra être à jeûn depuis 24 heures. Il est bon de lui donner à boire régulièrement. Il faut éviter aussi de trop prolonger le jeûne pour éviter l'acidose de jeûne qui gêne considérablement l'action de la vagotonine, qui elle paraît n'être efficace que dans certaines conditions de l'état du milieu humoral.

Lorsqu'on fixe l'animal sur la gouttière, il faut éviter autant que possible des réactions émotives trop intenses, pouvant provoquer des décharges d'adrénaline susceptibles de bloquer le reflexe oculo-cardiaque et de voiler l'action de la vagotonine.

L'animal doit être anesthésié au chloralose. Tout autre anesthésique doit être rejeté. Il faut en particulier se garder d'utiliser la morphine, et les barbyturates solubles qui paralysent le système végétatif.

La préparation du chloralose doit être effectuée avec précaution afin d'éviter en particulier la formation de para-chloralose, toxique, qui empêche d'obtenir des réponses nettes du reflexe oculo-cardiaque.

L'anesthésie effectuée, il faut démesuler l'animal, libérer sa langue, et s'assurer d'une respiration normale.

Aucune inscription de reflexe ne doit être pratiquée pendant la première demi-heure. L'expérience a, en effet, montré que ce n'est qu'au bout de ce temps-là au moins, que la réflectivité végétative redevient normale.

La carotide étant mise à nu on adapte un kymographe de Ludwig pour pratiquer l'inscription de la pression artérielle.

La compression des globes oculaires pratiquée à la main en ne se servant jamais d'oculo compresseurs, devra provoquer, si l'animal est en bon état pour l'expérience, un certain ralentissement du rythme cardiaque.

Si ce ralentissement ne se produit pas, c'est que les centres pneumogastriques sont complètement bloqués et ne sont pas en état physiologique normal permettant une étude correcte de l'excitabilité reflexe des centres végétatifs.

On ouvre alors l'abdomen et on pratique l'injection dans le duodénum d'une solution de vagotonine purifiée, en prenant soin de ne pas tirer le mésentère, de ne pas tirer les splanchiques, de ne pas provoquer de décharges d'adrénaline, ni de traumatiser l'intestin. On évitera surtout de pratiquer une ligature sur le duodénum, cette ligature gênant la circulation et l'absorption du produit administré et pouvant, par contre, provoquer des résorptions toxiques capables de voiler les résultats.

Le duodénum est alors remis en place, et l'abdomen refermé.

En nous astreignant à suivre ces minutieuses précautions techniques nous avons pu obtenir avec la vagotonine très purifiée qui a été mise à notre disposition, la confirmation des résultats déjà obtenus.

Nous rapporterons tout d'abord quelques-uns des résultats obtenus par G. Fuchs, L. Merklen, D. Sante-noise et M. Vidacovitch, au Laboratoire de la Faculté de Médecine de Nancy.

Ces auteurs ont obtenu chez une dizaine d'animaux, une action très nette de la vagotonine administrée par voie entérale.

Une heure environ après, administration de vagotonine au niveau du duodénum ; ils ont noté une augmentation considérable du réflexe oculo-cardiaque accompagné du ralentissement cardiaque.

Cette action vagotonisante est durable et persiste quelquefois plusieurs heures.

Elle s'accompagne généralement d'une certaine baisse de la glycémie. Toutefois, notons que la chute de la glycémie, est beaucoup moins intense que celle qu'on peut obtenir avec l'injection intra-veineuse d'insuline proprement dite.

31 mai 1930, n° 601.

Chien mâle de 9 kilos chloralosé à 14 h. 40. Sommeil calme et profond. Inscription de la pression carotidienne au kimographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour des prises de sang.

15 h. 40 Glycémie = 0.92 pour 1000.

15 h. 50 Rythme cardiaque = 112.

R.O.C. = 28-14 (en 15").

16 h. R.O.C. = 27-14.

16 h. 12 Injection dans une anse intestinale de 20 centigrammes
de Z 6 1.

16 h. 20 R.O.C. = 24 — 12.

16 h. 35	Rythme cardiaque = 188. R.O.C. = arrêt de 13''.
17 h. 10	Glycémie = 0.92 pour 1000. Rythme cardiaque = 96. R.O.C. = arrêts de 15''.
17 h. 12	Glycémie = 0.84 pour 1000. Rythme cardiaque = 88. R.O.C. = arrêts de 20'' — persistance de l'effet vagal.
18 h. 12	Glycémie = 1,19 pour 1000.
18 h. 50	Glycémie = 0.90 pour 1000.

2 décembre 1931, n° 933.

Chien de 5 kil. 400, chloralosé à 10 h. 25. Sommeil rapide, calme et profond. Inscription de la pression carotidienne au kimographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

10 h. 45	Pression artérielle = 16.9 cm. Hg ; Rythme cardiaque 162.
10 h. 55	Glycémie = 1.08 pour 1000 ; R.O.C. = 41-17 en 15''.
11 h. 10	Glycémie = 1.10 pour 1000 ; R.O.C. = arrêt de 3''
11 h. 25	R.O.C. = 32-15 (arrêt de 2'').
11 h. 30	Injection dans le duodénum de 15 centigrammes de vagotonine ; V.S. 85 en solution dans 10 cc. de sérum physiologique à pH = 4-6.
11 h. 40	R.O.C. = 35-13 (arrêt de 2'').
11 h. 45	R.O.C. = 30-11.
13 h.	Glycémie = 0.84 pour 1000 ; Pression artérielle = 13.3 cm. de Hg ; L'animal se réveille. Injection de 0.5 de chloralose.
13 h. 5	Rythme cardiaque = 136 ; R.O.C. = arrêt de 6''.
13 h. 20	Rythme cardiaque = 132 ; R.O.C. = arrêt de 10''.
14 h. 30	Glycémie = 0.47 pour 1000 ; Rythme cardiaque = 100 ; R.O.C. = arrêt de 12''.
14 h. 50	0,5 de chloralose.
15 h. 30	Glycémie = 0.62 pour 1000 ;
16 h. 30	Glycémie = 0.87 pour 1000.
16 h. 50	0.5 de chloralose.
17 h. 5	R.O.C. = 40-16.
17 h. 10	P.A. = 15,2 cm. Hg ; Rythme cardiaque = 160 ; R.O.C. = arrêt de 2''.
17 h. 30	Glycémie = 0.91.
18 h. 30	Glycémie = 0.94 ; l'animal se réveille ; R.O.C. = 104-40.

8 décembre 1931, n° 937.

Chien mâle de 15 kilos à jeun depuis 18 heures, chloralosé à 10 h. 40. Inscription de la pression carotidienne au kimographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

11 h. 30	P.A. = 13.2 cm. Hg. Rythme cardiaque = 152 ; Rythme respiratoire = 2 respirations toutes les 25'' ; Glycémie = 0.97 pour 1000 ; R.O.C. = 37-24 (en 15'').
11 h. 40	R.O.C. = 35-21.
11 h. 41	Ouverture de la paroi abdominale.
12 h.	P.A. = 14 cm. Hg ; Glycémie = 0.92 pour 1000 ; R.O.C. = 45-21.
12 h. 10	Injection dans le duodénum de 3 egr. (2 mgr. par kilos de V. S., 161).
12 h. 40	R.O.C. = 52-23.
13 h. 10	Glycémie = 0.90 pour 1000.
14 h. 10	Glycémie = 0.90 pour 1000 ; Le chien se réveille, urine abondamment ; P.A. = 18 cm. de Hg. ; R.O.C. = 50-16 ; l'animal est réveillé.
14 h. 40	1.0 de chloralose ;
15 h. 10	Glycémie = 0.83 pour 1000 ; R.O.C. = 44-24.
15 h. 20	P.A. = 15 cm. Hg. ; R.O.C. = 35-22 ; injection intraveineuse de 1/4 d'unité par kilo d'endopancrine, n° 652127.
15 h. 25	R.O.C. = 29-15.
15 h. 30	R.O.C. = 28-18.
15 h. 50	Glycémie = 0.56 pour 1000 ; R.O.C. = 48-24.
16 h. 20	Glycémie = 0.54 pour 1000 ; R.O.C. = 41-24.
16 h. 50	Glycémie = 0.44 pour 1000 ;
17 h. 20	Glycémie = 0.60 pour 1000 ;
17 h. 50	Glycémie = 0.66 pour 1000 ;
18 h. 20	Glycémie = 0.75 pour 1000.

2 juin 1930, n° 602.

Chien mâle de 9 kil. 800, chloralosé à 14 h. 45. Inscription de la pression carotidienne au kimographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

15 h.	Rythme cardiaque = 100 ; R.O.C. = 25-15 (en 15'').
15 h. 20	Rythme cardiaque = 108 ; R.O.C. = 27-17.
15 h. 35	Glycémie = 0.82 pour 1000.

15 h. 44	Glycémie = 0.80 pour 1000.
15 h. 45	10 cgr. de Z6 B1 dans une anse intestinale.
16 h. 15	Glycémie = 0.70 pour 1000.
16 h. 45	— 0.73 —
17 h. 15	— 0.63 —
17 h. 45	— 0.59 —
18 h. 15	— 0.60 —
18 h. 45	— 0.76 —
19 h. 15	— 0.62 —
19 h. 25	— 0.77 —

Si, par suite du manque de certaines précautions, la vagotonine administrée par le duodénum reste inefficace, on constate la même inefficacité par injection intraveineuse, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par la lecture du protocole suivant :

26 novembre 1931, n° 924.

Chien femelle de 7 kilos, chloralosé à 10 heures. Pas de jeûne préalable. Sommeil au bout de 15 minutes. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

10 h. 30	Glycémie = 1,12 pour 1000 ; Rythme cardiaque = 96 ; Rythme respiratoire = 6 par minute ; R.O.C. = 24-15 en 15''.
10 h. 32	Ouverture de l'abdomen.
10 h. 50	Glycémie = 1,18 pour 1000 ; R.O.C. = 24-14 respiration : 4 par minute.
11 h.	Injection dans le duodénum de 10 cgr. de Zc 49-51 (bêta) en solution acide.
11 h. 10	R.O.C. = 23-12.
11 h. 15	R.O.C. = 24-15.
11 h. 25	R.O.C. = 26-15 ; injection intraveineuse de Zc 49-51 () 1 /10 de mgr. par kilos.
11 h. 28	R.O.C. = 27-15.
11 h. 33	R.O.C. = 27-14.
12 h.	Glycémie = 1.26 pour 1000 ; R.O.C. = 46-16.
13 h.	Glycémie = 1.24 pour 1000.
14 h.	Glycémie = 1.27 pour 1000 ; l'animal se réveille.
14 h. 30	0,5 de chloralose.
14 h. 45	R.O.C. = 29-18.
15 h.	Glycémie = 1.26 pour 1000 ; R.O.C. = 31-18.

Autopsie : Animal en pleine digestion au moment de l'expérience ; duodénum plein.

La vagotonine paraît aussi efficace lorsqu'elle est administrée par voie rectale, ainsi que l'ont montré G. Fuchs, L. Merklen, D. Santenoise et M. Vidacovitch.

Ces auteurs ont introduit dans le rectum à l'aide d'une sonde de Nélaton une solution concentrée de vagotonine et ont constaté, à la suite, un accroissement net de l'excitabilité réflexe vagale.

14 janvier 1932, n° 957.

Chien femelle de 12 kil. 300 à jeûn depuis 24 chloralosé à 11.20. Sommeil calme et profond. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig. — Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

- | | |
|----------|---|
| 12 h. | P.A. = 14 8/10 de cm. Hg.; rythme cardiaque 120;
Glycémie = 1.48 pour 1000;
R.O.C. = 30-13. |
| 12 h. 20 | Glycémie = 1.52 pour 1000;
R.O.C. = 28-13. |
| 12 h. 30 | Introduction rectale par la sonde de Nélaton de 10 cgr.
de vagotonine de V. S. 8 S en solution dans 6 cc.
d'eau H ₂ O. |
| 13 h. | R.O.C. = 31-12. |
| 13 h. 30 | P.A. = 17 6/13 cm. de Hg;
Glycémie = 1.61 pour 1000. |
| 14 h. | R.O.C. = 33-12. |
| 14 h. 30 | Glycémie = 1.72 pour 1000;
R.O.C. = arrêt de 28". |
| 15 h. 30 | Glycémie = 1.18 pour 1000;
R.O.C. = arrêt de 28". |
| 15 h. 30 | Glycémie = 1.18 pour 1000;
R.O.C. = arrêt de 21". |
| 16 h. 30 | L'animal se réveille;
Glycémie = 1.07 pour 1000;
R.O.C. = arrêt de 8". |
| 17 h. 30 | Glycémie = 1.03 pour 1000. |
| 17 h. 35 | Injection intraveineuse de 1 gramme de chloralose. |
| 17 h. 50 | P.A. = 12 4/10 4 cm. Hg;
R.O.C. = arrêt de 14". |
| 18 h. 30 | Glycémie = 1.12 pour 1000. |

CHAPITRE III

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'ADMINISTRATION D'INSULINE PAR LA VOIE ENTERALE

Le contrôle des insulines à l'aide du réflexe oculo-cardiaque permettant de s'assurer que des insulines très purifiées ne contiennent pas de vagotonine, il a été possible d'effectuer des expériences témoins en employant des insulines parfaitement exemptes de vagotonine.

Dans ces conditions, même en administrant de grandes quantités d'insuline portée rapidement et directement au niveau du duodénum, on peut constater aisément que l'insuline ainsi administrée *est* inefficace tant sur le réflexe oculo-cardiaque que sur la glycémie.

Mais si, à un animal ayant reçu par voie entérale de l'insuline qui s'est montrée inefficace, on administre par la même voie une certaine quantité de vagotonine, on enregistre bientôt un accroissement de l'excitabilité vagale et quelquefois une baisse de la glycémie.

Ce dernier type d'expérience démontre non seulement

11 décembre 1931, n° 943.

Chien femelle de 8 kilos à jeûn depuis 24 heures, chloralosé à 10 h. 40. Inscription carotidienne au kimographe de Ludvig. Canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang.

- 11 h. 20 Glycémie = 1.01 pour 1000 ;
Rythme cardiaque = 152 ;
R.O.C. = 38-18 (en 15") ;
P.A. = 15.5 cm. de Hg.
R.O.C. = 33-17.
- 11 h. 30 Ouverture de l'abdomen ; l'animal est bien à jeûn.
- 11 h. 31 Glycémie = 1.01 pour 1000.
- 11 h. 45 P.A. = 14.2 cm. Hg ;
R.O.C. = 36-17 ;
Réflexe solaire + +.
- 11 h. 47 Injection dans le duodénum de 120 unités d'endopancrine, n° 712, 147.
- 12 h. 17 Le chien dort mal.
R.O.C. = 48-21 ; commence à se réveiller.
- 12 h. 47 Glycémie = 0.87 pour 1000 ; l'animal se réveille ;
P.A. = 15.8 de cm. Hg ;
R.O.C. = 48-21.
- 13 h. 47 Glycémie = 0.91 pour 1000.
- 14 h. 30 Le chien est très réveillé.
- 14 h. 47 Glycémie 0.87 pour 1000.
- 14 h. 50 0,4 de chloralose.
- 15 h. R.O.C. = 34-17 ;
Réflexe solaire + +.
- 15 h. 47 Glycémie = 0.82 pour 1000 ;
R.O.C. = 50-15.
- 16 h. 47 Glycémie = 0.90 pour 1000.
- 16 h. 50 R.O.C. = 54-18 ; le chien est réveillé : 0,4 de chloralose.
- 17 h. 20 R.O.C. = 48-28 ;
P.A. = 12.6 cm. de Hg.
- 17 h. 35 Glycémie = 0.92 pour 1000 ;
R.O.C. = 42-19 ;
Injection de 20 cgr. de vagotonine (*D. S.* 161) dans le duodénum.
- 18 h. 5 R.O.C. = 48-23.
- 18 h. 35 R.O.C. = 45-14.
- 19 h. R.O.C. = arrêt de 6".
- 19 h. 10 R.O.C. = arrêt de 5" = rythme cardiaque = 152.

que l'insuline est inefficace lorsqu'elle est administrée par la voie entérale, mais que si on y ajoute de la vagotonine on obtient par contre des résultats positifs tant sur le réflexe oculo-cardiaque que sur la glycémie.

Cette constatation permet peut-être d'expliquer pourquoi on peut obtenir des résultats positifs avec certains extraits insuliniens.

Il est probable que les résultats positifs obtenus étaient dus à la présence de vagotonine dans les insulines employées.

Devant les résultats obtenus par Santenoise, que nous avons nous-mêmes constatés à Nancy, nous avons repris avec L. Garrelon des recherches qui nous ont amené à des conclusions du même ordre.

Voici les résultats de nos expériences faites sur un certain nombre de chiens se trouvant dans les conditions optima d'études ; nous avons fait choix d'animaux en bon état de nutrition, à jeûn depuis 24 heures. Ils ont été anesthésiés avec un chloralose dénué de parachloralose. Nous évitions ainsi chez l'animal des réactions émotives intenses qui peuvent s'accompagner de véritables décharges d'adrénaline. Or, ces décharges d'adrénaline, ainsi qu'on l'a vu, risquent de modifier les caractères normaux du réflexe oculo-cardiaque et de voiler l'action de la vagotonine. L'animal ainsi anesthésié avec précaution n'était l'objet d'intervention opératoire que 35 minutes après le début de l'anesthésie ; lorsque le sommeil devenait profond.

Après avoir adapté à une carotide mise à nu un kymographe de Ludwig qui nous donnait la pression artérielle, nous avons pratiqué plusieurs reflexes oculo-cardiaques pris de 15, en 15', afin d'avoir une excitabilité reflexe des centres pneumogastriques, bien stable. Nous notions immédiatement un ralentissement du rythme cardiaque.

Procédant alors à l'ouverture de la paroi abdominale, nous saisissons le duodénum que nous mettons à découvert et nous y injectons, soit de l'endopancrine, soit de la vagotomie purifiée. Mais nous évitons surtout de pratiquer toute liagature du duodénum, susceptible de gêner la circulation et par suite de favoriser la résorption de produits toxiques. Nous remettons en place le duodénum et fermons l'abdomen. Nous avons pu ainsi confirmer les résultats déjà obtenus.

L'injection par voie entérale, d'insuline purifiée nous a permis de constater qu'elle demeurait sans effet sur le tonus et l'excitabilité vagale et que si parfois elle a donné des résultats positifs, elle ne les devait qu'à son impureté, renfermant des traces de vagotonine.

Au contraire, la vagotonine, soit injectée au niveau du duodénum, soit introduite dans le rectum à l'aide d'une sonde de Nelaton, a produit une augmentation considérable du reflexe oculo-cardiaque, accompagné d'un ralentissement du cœur. Nous avons noté également que cette action vagotonisante est durable et persiste quelques heures.

Nous allons citer quelques unes de nos expériences qui nous ont paru les plus typiques :

Chien de 11 kilos, à jeûn depuis 24 heures, chlorasé. Inscription de la pression carotidienne au kynographe de Ludwig. La pression est de 15 cm. Hg. — Nous pratiquons des pressions à la main sur les globes oculaires, nous obtenons un R.O.C. = 50-32; 1/4 d'heure d'arrêt et nous produisons un nouveau R.O.C. = 50-28, le rythme cardiaque étant de 140 à la minute.

Procédant alors à l'ouverture de la paroi abdominale, nous isolons le duodénum et sans le ligaturer, nous pratiquons une injection de 60 unités d'endopancrine. Puis nous recherchons de nouveaux reflexes oculo-cardiaques pris de 15'' en 15'. — Nous constatons ainsi que l'injection d'endopancrine ne produit aucun effet sensible : le reflexe oculo-cardiaque ne subit aucune modification. Il demeure le même qu'avant l'injection.



R.O.C. avant l'injection intra-rectale d'endopancrine



R.O.C. après l'injection d'endopancrine

Poursuivant alors nos expériences toujours par la voie entérale, nous avons recherché les effets produits cette fois, non avec l'endopancrine, mais avec de la vagotonine purifiée.

Chez un chien de 8 kilos à jeûn depuis 24 heures, chloralosé, nous inscrivons d'abord la pression carotidienne du kymographe de Ludwig P.A. = 17 au Hg., puis nous pratiquons la recherche du réflexe oculo-cardiaque.

Nous obtenons un premier :

R.O.C. assez marqué = 48-18.

Arrêt de 5'' ; puis 2° R.O.C., légèrement plus accusé que le précédent ; 40-15 le rythme cardiaque est de 108 par minute.

Nous ouvrons l'abdomen et sans le duodénum mis à nu et non ligaturé nous injectons 20 millig. de vagotonine. Arrêt d'un quart d'heure.

R.O.C. (2'') ;

Rythme cardiaque = 92.

Ainsi on note déjà une exagération très sensible du réflexe oculo-cardiaque, tandis que le rythme cardiaque se ralentit.

Après un quart d'heure d'arrêt :

Nouveau R.O.C. (18'') encore plus net ;

Nouvel arrêt 1/2 heure cette fois ;

R.O.C. (20'').

L'exagération du réflexe oculo-cardiaque tend maintenant vers son maximum, quand au rythme cardiaque il demeure sensiblement le même en dehors de la compression des globes oculaires.

Chez un autre chien de 9 kilos, chloralosé. Inscription de la pression carotidienne au kynographe de Ludwig. Pression sensiblement normale :

1^{er} R.O.C. (10'') ;

Rythme cardiaque avant 17 ;

Rythme cardiaque pendant 10.

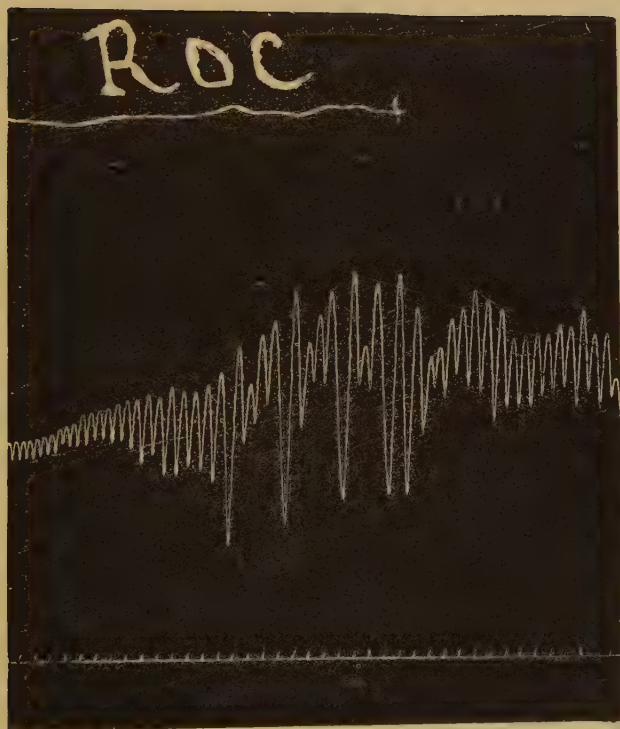
Injection dans le duodénum mis à découvert de 20 millig. de vagotonine.

2° R.O.C. (15'') ;

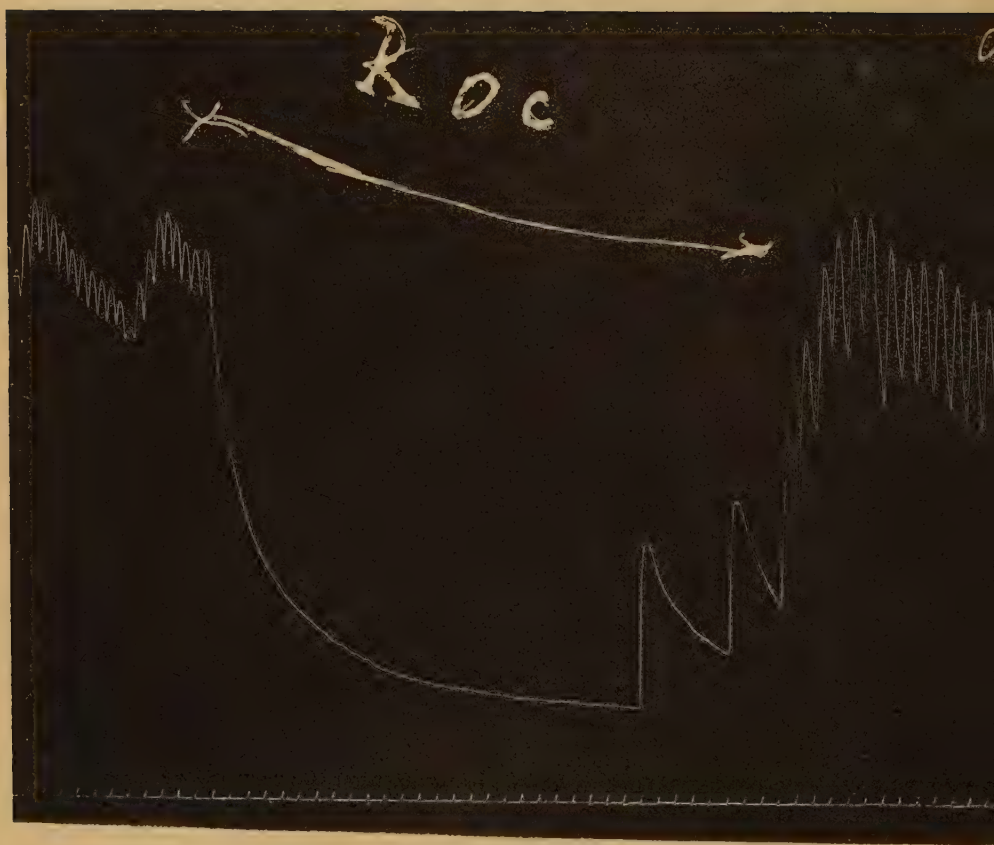
Rythme cardiaque avant = 16.

Rythme cardiaque pendant = 3.

Nous notons ainsi avec un ralentissement du rythme cardiaque, une exagération notable du réflexe oculo-cardiaque.



R.O.C. avant l'injection duodénale de vagotonine



R.O.C. après l'injection duodénale de vagotonine

Par contre, quelques expériences ont donné des résultats moins nets ; nous en citerons deux pour bien marquer la nécessité des précautions à prendre.

Dans une première expérience, nous nous trouvons en présence d'un chien très vagotonique avant d'avoir pratiqué l'injection de vagotonine.

Un premier R.O.C. = 38-28 (10'').

Un deuxième R.O.C. = 38-24 (10'').

Nous pratiquons l'injection intra-duodénale de 20 millig. de vagotonine ; le réflexe oculo-cardiaque n'est pas modifié sensiblement :

R.O.C. = 40-23 (10'') ;

Le rythme cardiaque avant = 100 ;

Après injection il est = 98.

Donc, augmentation légère du réflexe oculo-cardiaque. Nous avons affaire à un chien très vagotonique et on est autorisé à penser que chez cet animal le réflexe oculo cardiaque avait presque donné son maximum avant l'injection.

Dans une deuxième expérience, un chien de 8 kilos chloralosé. L'inscription de la pression carotidienne au kynographe de Ludwig est de 12 cm. Hg. Nous ligaturons la portion duodénale sous-jacente au pancréas et nous injectons 20 milligr. de vagotonine. Nous ne notons aucune augmentation du réflexe oculo-cardiaque.

Le rythme cardiaque est de 120 et n'a pas sensiblement varié. Nous attendons 3/4 d'heure et nous cherchons à nouveau le réflexe oculo-cardiaque et nous obtenons une augmentation assez nette du R.O.C.

R.O.C. = 37-12.

et nous interprétons ce retard dans l'augmentation du R.O.C., par le fait que la ligature pratiquée sur le duodénum a eu pour effet vraisemblable de résorber des toxines qui temporairement ont modifié le tonus et l'excitabilité neuro-végétative.

Ne bornant pas nos expériences par voie entérale, aux seules injections duodénales, nous pratiquons l'administration intra-rectale de vagotonine.

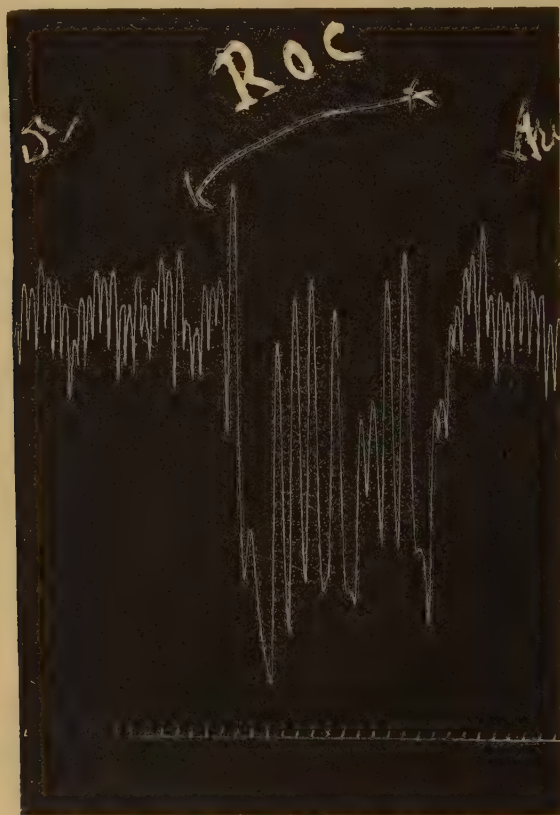
Chez un chien de 9 kil. 100, bien à jeûn chloralosé. Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig. La pression est normale. Compression des globes oculaires.

R.O.C. = 62-30.

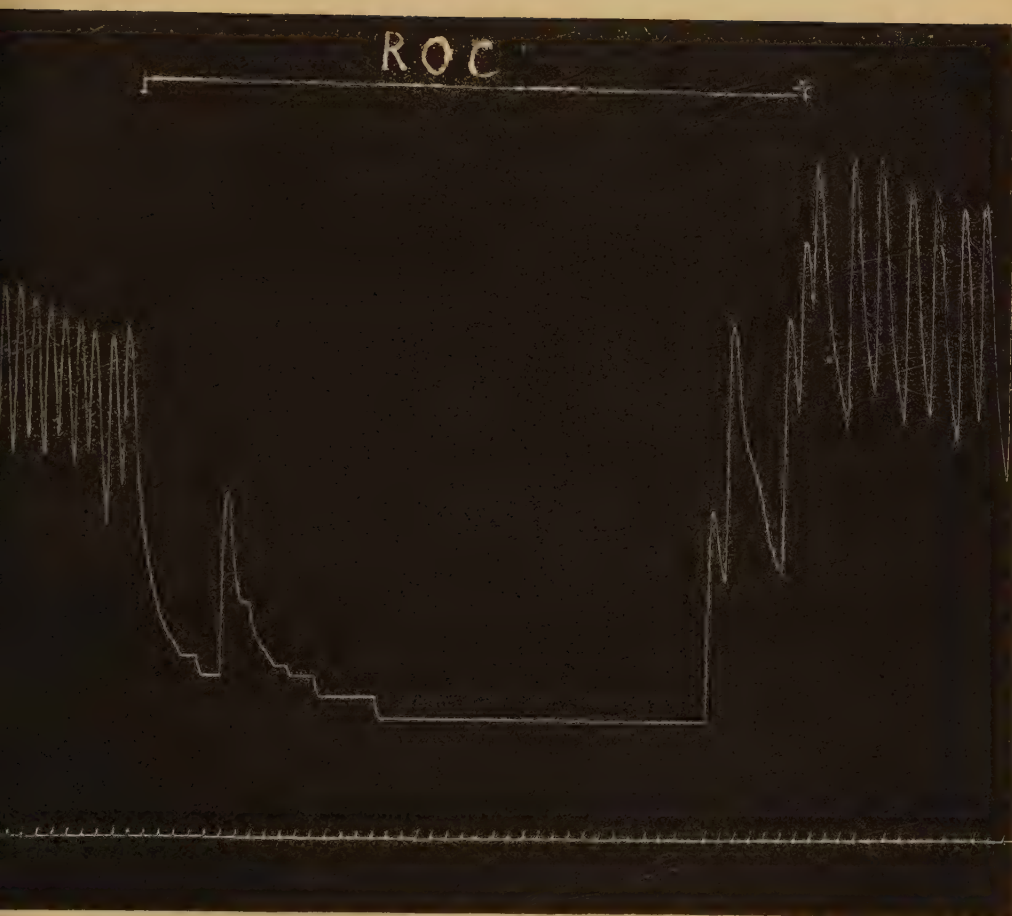
Puis à l'aide d'une sonde de Nélaton, nous introduisons dans le rectum une solution concentrée de 20 milligr. de vagotonine :

Arrêt d'une 1/2 heure ;
R.O.C. = 50-18 (15'').
Rythme cardiaque avant = 180 ;
Rythme cardiaque pendant , 78 ;
Arrêt d'une 1/2 heure ;
R.O.C. = 35-11 (25'') ;
Rythme cardiaque = 40.

Nous constatons ainsi : que le rythme cardiaque est ralenti ; que le reflexe oculo cardiaque est considérablement exagéré.



R.O.C. avant l'injection intra-rectale de vagotonine



R.O.C. après l'injection intra-rectale de vagotonine

La vagotonine est donc efficace tant par voie rectale que par voie duodénale et ses effets sont en tous points comparables dans les deux cas.

Ces résultats nous autorisent donc à affirmer que :

1° Les extraits pancréatiques administrés par la voie entérale, soit rectale, soit duodénale, exercent une action régulatrice importante sur l'activité vagale ;

2° Que cette action est exercée non par l'insuline, mais par une hormone bien différente, la vagotonine ;

3° Que la vagotonine, sauf dans des cas exceptionnels, expliqués par des conditions expérimentales particulières, augmente d'une façon considérable l'intensité du reflexe oculo-cardiaque et ralentit le rythme cardiaque ;

4° Qu'enfin, l'administration massive d'insuline et de vagotonine est suivie d'une augmentation du reflexe oculo-cardiaque et souvent d'une chute de la glycémie.

CONCLUSIONS

L'administration de la vagotonine, hormone pancréatique, différente de l'insuline dont l'existence a été démontrée par Santenoi et ses collaborateurs, se montre efficace par la voie entérale.

On obtient, en portant de la vagotonine au niveau du rectum, une augmentation nette du tonus et de l'excitabilité vagale, traduite par le ralentissement du rythme cardiaque et l'exagération du reflexe oculo-cardiaque.

Parallèlement on note une chute plus ou moins marquée de la glycémie :

1° Par contre, l'administration d'insuline non vagotonisante, c'est-à-dire exempte de vagotonine, se montre inefficace par la voie entérale, tant sur l'excitabilité vagale que sur la glycémie ;

3° L'administration successive d'insuline et de vagotonine ou d'un mélange des deux hormones, par la voie entérale, est suivie d'une augmentation du reflexe oculo cardiaque et souvent d'une chute de la glycémie.

Ces faits expérimentaux permettent de conclure que la vagotonine et l'insuline se comportent de manière tout à fait différente lorsqu'elles sont administrées par la voie entérale. Cette constatation est une preuve de plus en faveur de la dualité hormonale glyco-régulatrice du pancréas.

C'est là un caractère différentiel de plus entre l'insuline et la vagotonine.

Peut-être, peut-on penser que les résultats positifs obtenus par certains auteurs à la suite d'administration d'insuline par la voie entérale sont dus au fait que ces auteurs ont employé des extraits pancréatiques contenant à la fois de l'insuline et de la vagotonine.

BIBLIOGRAPHIE

- BINET (Léon). — « Recherches expérimentales sur l'occlusion intestinale », *Extrait de biologie médicale*, vol. XVIII, n° 6, pp. 8, 9, 10, 1928.
- BRIEU (Th.), FUCHS (G.), SANTENOISE (D.), VIDACOVITCH (M.). — « Tonus vagal et glycémie », *Compte rendu de la Société biologique*, t. ciii, p. 1245.
- CANNON (W.-B.), MAC IVER (M.-L.), BLISS (S.-W.). — « The effect of the blood sugar level on adrenal secretion and sympathetic activity (preliminary note) », *Boston Med. and S. J.*, t. clxxxix, p. 141, 1923.
- CLAUDE (H.), SANTENOISE (D.), TINEL (J.). — « Étude comparée du réflexe solaire et du réflexe oculo-cardiaque », *Compte-rendu de la Société biologique*, 23 décembre 1922.
- « Parallèle entre la glycémie adrénalinique et la glycémie alimentaire », *Compte-rendu de la Société de biologie*, 12 avril 1924.
- EPPINGER-FALTA (W.) et RUDINGER. — « Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion », *Zeitschr. fasc. 11, Med.*, p. 15, 1908.
- FUCHS (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), VIDACOVITCH. — « Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline », *Compte-rendu de la Société de biologie*, 8 décembre 1928.
- GARRELON (L.), SANTENOIS (D.). — « Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique », *Compte-rendu de la Société de biologie*, 23 février 1924.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), LEGRAND. — « Action du pancréas sur le tonus de l'excitabilité du pneumogastrique (note préliminaire).
- « Sécrétine et sécrétion interne vagotonisante du pancréas », *Compte-rendu de la Société biologique*, 23 octobre 1926.
- GARRELON (L.), SANTENOISE. — « Rapport entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification rapide du réflexe oculo-cardiaque », *Compte-rendu de la Société de biologie, Ac. des Sciences*, mars 1928.
- « Intoxication et système nerveux de la vie végétative », *Paris Médical*, 24 mars 1923.

- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), THUILLANT. — « Parallélisme entre la sensibilité du R.O.C. et la sensibilité aux actions toxiques », *Compte-rendu, Ac. des Sciences*, décembre 1922.
- BANTING (F.-G.), BEST (C.-H.). — « Internal secretion of pancreas », *Journ. med.*, t. VII, fasc. 5, p. 251, février 1922.
- BLUM (L.). — « L'administration perlinguale de l'insuline », *Compte-rendu de l'Académie des Sciences*, t. CLXXVIII, p. 1125, 31 mars 1924.
- FISHER (N.-F.). — « The absorption of insulin from the intestine, vagina and scrotal sac », *Amer. Journ. of physiol.*, t. LXVII, fasc. 1^{er}, p. 65, décembre 1923.
- LEVY (M.), CORDIER (P.). — « Sur l'absorption de l'insuline par la voie digestive », *Compte-rendu de la Soc. de biol.*, t. XCII, p. 248, 31 janvier 1925.
- JONGH (S.-E. de), LAQUEUR (E.), NEHRING (K.). — « Ueber Insulinzufuhr auf anderen Wegen als durch subkutane oder intravenöse Einspritzung », *Bischem Zeitschr.*, t. CIII, p. 381, 1925.
- LABBE (Marcel), NEFVEUX (P.), FORSANS. — « Emploi de l'insuline et suppositoires », *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, p. 1431, 24 octobre 1924.
- PAULESCO (N.-C.). — « Recherches expérimentales pour introduire l'extrait pancréatique dans l'organisme d'un animal diabétique », *Arch. internat. de physiol.*, t. XXI, p. 70, 1923.
- LABBE (Marcel). — « Le réflexe oculo-cardiaque chez les diabétiques traités par l'insuline », *Compte-rendu de la Société de biologie*, t. XCI, p. 616, 1924.
- *Le traitement du diabète*, Masson édit., Paris, 1929.
- SANTENOISE, LEGRAND et VIDACOVITCH. — « Rôle du pancréas dans l'hypervagotonie. Essais d'applications thérapeutiques, dans quelques psychoses et névroses », *Soc. de Psych.*, 18 mars 1926.
- SANTENOISE (D.). — *Recherches expérimentales sur les rapports fonctionnels du pneumogastrique et des glandes endocrines pancréatiques thyroïdiennes*.
- *Mémoire présenté pour l'Agrégation de Physiologie*, 1926.
- *Pneumogastrique et glandes endocrines*, Legrand éditeur, Paris, 1927.
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH. — « Recherches sur la régulation de l'activité fonctionnelle de l'air psycho-motrice de certaines glandes endocrines », *L'Encéphale*, t. XXIV, n° 1, 1^{er} janvier 1929.
- TINEL (I.), SANTENOISE (D.). — « Rôle de l'équilibre vago-sympathique dans quelques processus de pathologie générale », 17^e *Congrès français de Médecine*, Bordeaux, 1923.

- SANTENOISE (D.). — « La dualité hormonale de la sécrétion interne glyco-régulatrice du pancréas », *La Presse Médicale*, 12 nov. 1930
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH. — « Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique régulatrice de l'activité vagale. Vagotonine », *Extrait de la Revue Française d'endocrinologie*, t. VIII, n° 3, juin 1930.
- SUTTER (C.-C.), GIBBS (C.-G.), MURLIN (J.-R.). — « Three months study of the influence of the administration of pancreatic extracts to diabetic animals and men », *Amer. Journ. of Physiol.*, t. LXIII, p. 392, 1923.
- HACHEN et MILLS — « Effects following the intestinal administration of insulin », *Amer. Journ. of Physiol.*, t. LXV, fasc. 2, p. 1204, juillet 1923.
-

IMPRIMERIE SPÉCIALE
— DE L'ABEURS —

F. BOISSEAU

34, rue du Taur TOULOUSE

